

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2001-039882

(43)Date of publication of application : 13.02.2001

(51)Int.Cl.

A61K 35/78
A23L 1/30
A61K 31/00

(21)Application number : 11-214306

(71)Applicant : HUMAN TEK KU:KK

(22)Date of filing : 28.07.1999

(72)Inventor : CHO SOUTETSU

(54) PROPHYLACTIC/THERAPEUTIC PREPARATION FOR DIABETES AND
PROPHYLACTIC/THERAPEUTIC METHOD FOR DIABETES USING THE SAME

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a crude drug having slight side effect on human health as a therapeutic/prophylactic agent for intractable diabetes.

SOLUTION: The subject preparation contains at least one kind of extract (including active compound(s) therein) among those afforded from Inulae flos, Daucus carota L. and Atractylodis lanceae rhizoma as crude drugs, respectively. The other objective therapeutic/prophylactic method for diabetes comprises using the above preparation.

Thereby, this preparation affords effects in the prevention and treatment of diabetes, or in the prophylactic/therapeutic method for diabetes.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

CLAIMS

[Claim(s)]

[Claim 1] Pharmaceutical preparation for prevention / therapy of the diabetes mellitus containing at least one sort in the extract extract (the compounds which have the activity contained in each extract are included) of *Inula britannica* and the ginseng radix as a crude drug, or *Atractylodis lanceae rhizoma*.

[Claim 2] Prevention / therapy pharmaceutical preparation of the diabetes mellitus according to claim 1 whose pharmaceutical preparation for diabetes-mellitus prevention and a therapy is health food.

[Claim 3] Prevention and therapy pharmaceutical preparation of diabetes mellitus according to claim 1 whose pharmaceutical preparation for diabetes-mellitus prevention and a therapy is drugs.

[Claim 4] The diabetic prevention or the diabetic therapy approach using the pharmaceutical preparation for prevention / therapy of the diabetes mellitus containing at least one sort in the extract extract of *Inula britannica* and the ginseng radix as a crude drug, or *Atractylodis lanceae rhizoma*.

DETAILED DESCRIPTION

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Field of the Invention] This invention relates to diabetic epoch-making prevention / therapy agent and the prevention / therapy approach which made *Inula britannica* as a crude drug, the ginseng radix or the *Atractylodis lanceae* rhizoma extract extract, and the compound contained in them base resin or an assistant.

[0002]

[Description of the Prior Art] Diabetes mellitus is one of the typical adult diseases to which control of the blood sugar level becomes difficult and which are sick and concur with peripheral neuropathy etc., and insulin-dependent 1 mold and 2 molds of non-dependence [insulin] exist as a gestalt of a disease. An insulin is a kind of the hormone secreted from Langerhans' islet of the pancreas, had the operation which drops the blood sugar level in blood, and has controlled the blood sugar level good by this. The diabetic of the above-mentioned 1 mold depending on an insulin is considered to be the disease which happens since insulin secretion into blood becomes impossible by destroying Langerhans' islet of the pancreas.

[0003] There is an insulin as typical drugs used for a diabetic therapy, and, generally this is used by the intravenous injection. Moreover, the sulfonyl urea agent which has the operation to which the 1 pancreas are stimulated also as an oral antidiabetic agent in addition to this, and secretion of an insulin is urged, 2) Biguanide which has the operation which controls absorption of the grape sugar from intestines, and suppresses that liver sends out grape sugar into blood, 3) Work of the sugar dialytic ferment alpha-glucosidase is controlled, and the insulin resistance improvement medicine which has the operation which the alpha-glucosidase inhibitor and 4 grape sugars which delay digestion of a carbohydrate make be easy being taken by the cell is known. And these drugs are suitably chosen with a diabetic mold, and are used by independent or concomitant use.

[0004]

[Problem(s) to be Solved by the Invention] However, diabetes mellitus was the disease of the intractablenss called present age disease accompanying the abundant time environments of food, even if it carried out the above-mentioned insulin with the improvement medicine made into the subject, and various kinds of oral antidiabetic agents, sufficient effectiveness could not be seen but development of the pharmaceutical preparation which can be used for its prevention and therapy was desired. Development of effective pharmaceutical preparation was desired especially by taking orally.

[0005]

[Means for Solving the Problem] As a result of repeating research wholeheartedly focusing on the crude drug system of Chinese medicine, especially, this invention persons will not show clearly that the extract extract from *Inula britannica*, the ginseng radix, and *Atractylodis lanceae* rhizoma as a crude drug is effective in diabetic prevention and therapy, and to be effective in diabetic prevention and therapy without internal use, and will come to complete this invention.

[0006] That is, invention of claim 1 relates to the pharmaceutical preparation for prevention / therapy of the diabetes mellitus containing at least one sort in the extract extract of *Inula britannica* as a crude drug, a ginseng radix, or *Atractylodis lanceae* rhizoma. Moreover, invention of claim 2 relates to prevention / therapy pharmaceutical preparation of the diabetes mellitus according to claim 1 whose pharmaceutical preparation for diabetes-mellitus prevention and a therapy is health food. Furthermore, invention of claim 3 relates to the prevention and therapy pharmaceutical preparation of diabetes mellitus according to claim 1 whose pharmaceutical preparation for diabetes-mellitus prevention and a therapy is drugs. Furthermore, invention of claim 4 relates to the diabetic prevention or the diabetic therapy approach using the pharmaceutical preparation for prevention / therapy of the diabetes mellitus containing at least one sort in the extract extract of *Inula britannica* as a crude drug, a ginseng radix, or *Atractylodis lanceae* rhizoma.

[0007]

[Embodiment of the Invention] If the concrete content of this invention is explained below, this invention will be characterized by containing at least one sort in the extract extract (the compounds which have the activity contained in each extract being included) of *Inula britannica* as a crude drug, a ginseng radix, or *Atractylodis lanceae rhizoma* as the diabetic prevention / therapy approach and pharmaceutical preparation for diabetes-mellitus prevention / therapy. Furthermore, each extract extract of *Inula britannica* as pharmaceutical preparation for prevention / therapy of diabetes mellitus here, a ginseng radix, or *Atractylodis lanceae rhizoma* means the thing as a crude drug in the field of Chinese medicine, and *Inula britannica* and a ginseng radix (ginseng radix), and *Atractylodis lanceae rhizoma* are used with the gestalt of an extract extract.

[0008] Moreover, the compounds which have the activity contained in each extract shall be included in the extract extract of *Inula britannica* here, a ginseng radix (ginseng radix), and *Atractylodis lanceae rhizoma*. Although the extract extract from a crude drug can be performed using a suitable extracting solvent, a water bath, the ethanol extract approach, a chromatography method, etc. can be used. In this case, an extract can be extracted much more efficiently by changing the salt concentration and pH of an extract.

[0009] As pharmaceutical preparation for diabetes-mellitus prevention / therapy, the application of drugs or health food is raised, and the parenteral administration by internal use by drinkable preparations, a tablet, the capsule, the granule, powder, syrups, etc., suppositories, etc., the vein administration by injections, hypodermic administration, and the dermal administration by the ointment are raised as a route of administration. Moreover, a tablet etc. can also be fabricated using the excipient generally used, a binder, disintegrator, and a wetting agent. Furthermore, suitable coating can also be performed to these.

[0010] In this case, in liquid pharmaceutical preparation, such as syrups, it can prepare using suspending agents, such as emulsifiers, such as lecithin generally used, and methyl cellulose, and a preservative. Furthermore, although the dose of pharmaceutical preparation changes with an administration gestalt, a patient's symptom and age, sex, weight, and compounds used, in internal use, it can prescribe 0.1 micro per day g-50g for the patient in 1 - 3 steps by adult, and can also prescribe 0.1mg - 5g for the patient in 1 - 3 steps more preferably. Moreover, about the dose of these extract extracts, if the duration of administration excels to some extent also about which the thing even if it is a minute amount, effectiveness will be seen.

[0011] [Example 1] 100g of preparation *Inula britannica* of the assessment ** *Inula britannica* extract of an anti-diabetes-mellitus operation of the *Inula britannica* extract was put into the flask, and distilled water was added to this. After heating this and making it boil for 60 minutes, it was left at the room temperature for 2 hours. Filtration and centrifugal separation separated supernatant liquid after neglect, this was made to freeze-dry, *Inula britannica* extract 23.9g was prepared, and it was used for assessment of an anti-diabetes-mellitus operation.

[0012] ** Streptozotocin Internal use (500 mg/kg/day) or intraperitoneal administration (250 mg/kg/day) was performed for the *Inula britannica* extract for 28 days to the assessment C57 BL/KsJ mouse (a male, 7 weeks old) by the processing mouse. Furthermore, intraperitoneal administration (40 mg/kg/day) was performed for Streptozotocin (sigma company make) for 1 five days once per day after one week of the *Inula britannica* extract administration.

[0013] Streptozotocin the pancreas run gel house islet tissue sample after three weeks of administration, and by paraffin embedding -- creating -- a hematoxylin -- and -- aldehyde-fuchsin dyeing was performed. Lymphocyte seepage in pancreas Langerhans' islet was scored by making into grade 2 what seepage intense even inside grade 1 and pancreas Langerhans' islet is regarded as in what seepage slight at grade 0 and a pancreas Langerhans' islet side edge is regarded as in normal pancreas Langerhans' islet where a lymphocytic-series cell is not seen at all.

[0014] Consequently, by the internal use group of the *Inula britannica* extract, they were 31.0%, 60.0%, and 9.0% to the percentages of grade 0, 1, and 2 having been 21.3%, 57.3%, and 21.3% in the control group which has not prescribed the *Inula britannica* extract for the patient, respectively, respectively in 73.2%, 22.0%, 4.9%, and an intraperitoneal administration group. It presupposed from this whether to

be it ** that the *Inula britannica* extract has the operation which controls lymphocyte seepage in pancreas Langerhans' islet.

[0015] Moreover, with the STZ induction mouse, since the symptoms of diabetes mellitus developed by destruction of Langerhans' islet caused by lymphocyte seepage, the *Inula britannica* extract which controls lymphocyte seepage in Langerhans' islet became clear [that there is effectiveness also in diabetic prevention].

[0016] [Example 2] It replaced with a ginseng radix and *Inula britannica* used in the preparation ** example 1 of an *Atractylodis-lanceae*-rhizoma extract, a ginseng radix (100g) and *Atractylodis lanceae* rhizoma (100g) were prepared, and the ginseng radix extract (22.2g) and the *Atractylodis-lanceae*-rhizoma extract (29.3g) were prepared like ** of an example 1.

[0017] ** The assessment C57 BL/KsJ mouse (a male, 8 weeks old) by the Streptozotocin processing mouse was made to carry out free intake of a ginseng radix extract (110 mg/kg/day) or the *Atractylodis-lanceae*-rhizoma extract (concentration 150 mg/kg/day). ***** (40 mg/kg/day) of the Streptozotocin (sigma company make) was carried out to the pan seven days after.

[0018] In this case, compared with the control group (185**7 mg/dl), as for the blood sugar level in the 7th day of Streptozotocin administration, the direction of a ginseng radix administration group (133**8 mg/dl) and an *Atractylodis-lanceae*-rhizoma administration group (137**12 mg/dl) was falling intentionally. A ginseng radix and *Atractylodis lanceae* rhizoma became clear [that it is very effective in diabetic prevention] from this.

[0019] In addition, in the above-mentioned example, although the streptozotocin induction diabetes-mellitus mouse is used as an example of assessment of an antidiabetic agent, assessment of drugs is not limited to this assessment system. Insulin dependency I-beam diabetes mellitus can be evaluated using the NOD mouse which carries out the natural onset.

[0020]

[Effect of the Invention] since it is ** as the description about this invention containing at least one sort in the extract extract (the compounds which have the activity contained in each extract being included) of *Inula britannica*, a ginseng radix, or *Atractylodis lanceae* rhizoma as explained in full detail above -- as pharmaceutical preparation -- diabetic prevention and a diabetic therapy -- moreover, effectiveness epoch-making as the diabetic prevention / therapy approach is brought about. Moreover, this invention can be used together not only with independent administration of these crude drugs but with the various diabetes-mellitus therapy drugs which are known until now or will be generated in the future.

[0021] Moreover, administration with the various administration gestalten of local injection and others is possible for the compound of this invention. A desirable administration gestalt can be suitably chosen in consideration of absorptivity, stability in the living body, etc. of a compound about a concrete administration gestalt, although based on internal use.

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2001-39882

(P2001-39882A)

(43) 公開日 平成13年2月13日 (2001.2.13)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テームト [*] (参考)
A 6 1 K 35/78		A 6 1 K 35/78	C 4 B 0 1 8 M 4 C 0 8 8 T
A 2 3 L 1/30		A 2 3 L 1/30	B
A 6 1 K 31/00	6 0 3	A 6 1 K 31/00	6 0 3 N
審査請求 未請求 請求項の数 4 O L (全 3 頁)			
(21) 出願番号	特願平11-214306	(71) 出願人	500146727 有限会社ヒューマンテック 茨城県ひたちなか市高場2055-5
(22) 出願日	平成11年7月28日 (1999.7.28)	(72) 発明者	丁 宗雄 東京都文京区大塚5-15-2
		(74) 代理人	100070183 弁理士 吉村 公一
		Fターム (参考)	4B018 LED1 LED2 LED3 LED5 MD64 MED3 MF01 4C088 AB18 AB26 AC03 AC11 AC13 BA08 MA07 MA52 NA14 ZC35

(54) 【発明の名称】 糖尿病の予防・治療剤および該製剤を用いた糖尿病の予防・治療方法

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 難治性の糖尿病治療および予防薬として人体に副作用の少ない生薬を開発する。

【解決手段】 生薬としての旋覆花・人参あるいは蒼朮の抽出エキス (各エキスに含有される活性を有する化合物類をも含む) のうち少なくとも1種を含有する製剤、および該製剤を用いて糖尿病の治療・予防をする。これにより製剤として糖尿病の予防および治療に、また上記製剤を用いた糖尿病の予防・治療方法として画期的な効果をもたらす。

【特許請求の範囲】

【請求項1】生薬としての旋覆花・人参あるいは蒼朮の抽出エキス（各エキスに含有される活性を有する化合物類をも含む）のうち少なくとも1種を含有する糖尿病の予防・治療用製剤。

【請求項2】糖尿病予防および治療用製剤が健康食品であるところの請求項1記載の糖尿病の予防・治療製剤。

【請求項3】糖尿病予防および治療用製剤が医薬品であるところの請求項1記載の糖尿病の予防および治療製剤。

【請求項4】生薬としての旋覆花・人参あるいは蒼朮の抽出エキスのうち少なくとも1種を含有する糖尿病の予防・治療用製剤を用いた糖尿病の予防あるいは治療方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、生薬としての旋覆花あるいは人参あるいは蒼朮抽出エキス、およびそれらに含まれる化合物を主剤又は助剤とした糖尿病の画期的な予防・治療剤および予防・治療方法に関する。

【0002】

【従来の技術】糖尿病は、血糖値のコントロールが困難になる病気で、末梢神経障害等を併発する代表的な成人病の一つであり、病気の形態としてはインスリン依存型の1型とインスリン非依存型の2型とが存在する。インスリンは膵臓のランゲルハンス島から分泌されるホルモンの一種であり、血液中の血糖値を低下させる作用を有し、これによって血糖値を良好にコントロールしている。インスリンに依存する上記1型の糖尿病患者は、膵臓のランゲルハンス島が破壊されることにより血中へのインスリン分泌ができなくなるために起こる疾患と考えられている。

【0003】糖尿病の治療に用いられる代表的な薬剤としてはインスリンがあり、これは一般的には静脈内注射で使用される。またこのほかに経口糖尿病薬としても、1)膵臓を刺激してインスリンの分泌を促す作用を有するスルホニル尿素剤、2)腸からのブドウ糖の吸収を抑制したり、また肝臓が血液中にブドウ糖を送り出すのを抑えたりする作用を有するビグアナイド剤、3)糖質分解酵素 α -グルコシダーゼの働きを抑制し、炭水化物の消化を遅らせる α -グルコシダーゼ阻害剤、4)ブドウ糖が細胞に採り込まれ易くする作用を有するインスリン抵抗性改善薬などが知られている。そしてこれらの薬剤は、糖尿病の型により適宜選択され、単独あるいは併用により使用されている。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】しかしながら、糖尿病は食物の豊富な時代環境に伴う現代病ともいわれる難治性の疾患であり、上記したインスリンを主体とした改善薬、および各種の経口糖尿病薬をもってしても、十分な

効果をみることができず、その予防・治療に使用できる製剤の開発が望まれていた。特に経口で有効な製剤の開発が望まれていた。

【0005】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、漢方の生薬系を中心に鋭意研究を重ねた結果、生薬としての旋覆花及び人参及び蒼朮からの抽出エキスが糖尿病の予防・治療に有効であること、また特に、経口投与により糖尿病の予防・治療に有効であることを初めて明らかとして本発明を完成するに至った。

【0006】すなわち、請求項1の発明は、生薬としての旋覆花あるいは人参あるいは蒼朮の抽出エキスのうち少なくとも1種を含有する糖尿病の予防・治療用製剤に関する。また請求項2の発明は、糖尿病予防および治療用製剤が健康食品であるところの請求項1記載の糖尿病の予防・治療製剤に関する。さらに請求項3の発明は、糖尿病予防および治療用製剤が医薬品であるところの請求項1記載の糖尿病の予防および治療製剤に関する。さらに請求項4の発明は、生薬としての旋覆花あるいは人参あるいは蒼朮の抽出エキスのうち少なくとも1種を含有する糖尿病の予防・治療用製剤を用いた糖尿病の予防あるいは治療方法に関する。

【0007】

【発明の実施の形態】以下において本発明の具体的な内容を説明すると、本発明は、糖尿病の予防・治療方法ならびに糖尿病予防・治療用製剤として、生薬としての旋覆花あるいは人参あるいは蒼朮の抽出エキス（各エキスに含有される活性を有する化合物類をも含む）のうち少なくとも1種を含有することを特徴とするものである。さらにここでいう糖尿病の予防・治療用製剤としての旋覆花あるいは人参あるいは蒼朮の抽出エキスは、いずれも漢方の分野における生薬としてのものを意味し、旋覆花および人参（朝鮮人参）、蒼朮は、抽出エキスの形態で利用される。

【0008】またここでいう旋覆花および人参（朝鮮人参）および蒼朮の抽出エキスには、各エキスに含有される活性を有する化合物類をも含むものとする。生薬からのエキス抽出は、適当な抽出溶媒を用いて行なえるが、湯煎やエタノール抽出方法、クロマトグラフィー法等を用いることができる。この場合、抽出液の塩濃度やpHを変化させることにより、より一層効率的にエキスの抽出をおこなうことができる。

【0009】糖尿病予防・治療用製剤としては、医薬品あるいは健康食品の用途があげられ、また投与経路としては、ドリンク剤、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤などによる経口投与、坐剤などによる非経口投与、注射剤による静脈投与や皮下投与、軟膏剤による経皮投与があげられる。また一般的に使用される賦形剤、結合剤、崩壊剤、湿潤剤を用いて錠剤等の成形をおこなうこともできる。さらにこれらに対し、適当なコー

ディングを施すこともできる。

【0010】この場合において、シロップ剤等の液体製剤では、一般的に使用されるレシチン等の乳化剤やメチルセルロース等の懸濁化剤、保存剤を用いて調製することができる。さらに製剤の投与量は、投与形態、患者の症状や年齢、性別、体重、使用される化合物によって異なるが、経口投与の場合、成人で1日あたり0.1μg〜50gを1〜3回に分けて投与でき、また、より好ましくは、0.1mg〜5gを1〜3回に分けて投与することもできる。またこれらの抽出エキスの投与量については、そのいずれのものについても、微量であっても投与の継続期間がある程度長ければ効果がみられる。

【0011】〔実施例1〕旋覆花エキスの抗糖尿病作用の評価

① 旋覆花エキスの調製

旋覆花100gをフラスコに入れ、これに蒸留水を加えた。これを加熱し、60分間沸騰させた後、室温にて2時間放置した。放置後、ろ過、遠心分離により上清を分離し、これを凍結乾燥させて旋覆花エキス23.9gを調製し、抗糖尿病作用の評価に使用した。

【0012】② Streptozotocin 処理マウスによる評価

C57BL/KsJマウス（雄、7週齢）に対して旋覆花エキスを経口投与（500mg/kg/day）または腹腔内投与（250mg/kg/day）を28日間行った。さらに旋覆花エキス投与1週間後からStreptozotocin（シグマ社製）を1日1回5日間腹腔内投与（40mg/kg/day）をおこなった。

【0013】Streptozotocin 投与3週間後、パラフィン包埋による膵臓ランゲルハンス島組織標本を作成し、ヘマトキシリン及び aldehyde-fuchsin染色をおこなった。リンパ球系細胞の全く見られない正常膵臓ランゲルハンス島をグレード0、膵臓ランゲルハンス島辺縁部に軽度の浸潤が見られるものをグレード1、膵臓ランゲルハンス島内部にまで激しい浸潤が見られるものをグレード2として膵臓ランゲルハンス島へのリンパ球浸潤をスコア化した。

【0014】その結果、旋覆花エキスを投与していない対照群では、グレード0、1、2の割合は、それぞれ21.3%、57.3%、及び21.3%であったのに対し、旋覆花エキスの経口投与群では、それぞれ73.2%、22.0%、および4.9%、また腹腔内投与群では、それぞれ31.0%、60.0%及び9.0%であった。このことより旋覆花エキスには、膵臓ランゲルハンス島へのリンパ球浸潤を抑制する作用があることを

明かとした。

【0015】またSTZ誘発マウスでは、リンパ球浸潤によって引き起こされるランゲルハンス島の破壊により糖尿病が発症することから、ランゲルハンス島へのリンパ球浸潤を抑制する旋覆花エキスは、糖尿病の予防にも効果があることが明らかとなった。

【0016】〔実施例2〕人参、蒼朮エキスの調製

① 実施例1において用いた旋覆花に代えて人参（100g）、蒼朮（100g）を準備し、実施例1の①と同様に人参エキス（22.2g）、蒼朮エキス（29.3g）を調製した。

【0017】② Streptozotocin処理マウスによる評価 C57BL/KsJマウス（雄、8週齢）に、人参エキス（110mg/kg/day）あるいは蒼朮エキス（濃度150mg/kg/day）を自由摂取させた。

さらに7日後、Streptozotocin（シグマ社製）を腹腔内投与（40mg/kg/day）した。

【0018】この場合において、Streptozotocin投与7日目における血糖値は、対照群（ $185 \pm 7 \text{ mg/dl}$ ）に比べて人参投与群（ $133 \pm 8 \text{ mg/dl}$ ）および蒼朮投与群（ $137 \pm 12 \text{ mg/dl}$ ）の方が有意に低下していた。このことより、人参および蒼朮は、糖尿病の予防にきわめて有効であることが明らかとなった。

【0019】なお上記の実施例においては、糖尿病素の評価の一例としてストレプトゾトシン誘発糖尿病マウスを使用しているが、薬剤の評価は、本評価系に限定されない。インスリン依存性I型糖尿病を自然発症するNODマウスを使用して評価することができる。

【0020】

【発明の効果】以上詳述した通り、本発明は旋覆花あるいは人参あるいは蒼朮の抽出エキス（各エキスに含有される活性を有する化合物類を含む）のうち少なくとも1種を含有することを特徴とするものであるから、製剤として糖尿病の予防および治療に、また糖尿病の予防・治療方法として画期的な効果をもたらす。また本発明は、これらの生薬の単独投与だけでなく、これまでも知られ、あるいは将来的に生成される各種糖尿病治療薬剤と併用することができる。

【0021】また本発明の化合物は、局部注射その他の各種投与形態での投与が可能である。望ましい投与形態は、経口投与によるものであるが、具体的な投与形態については化合物の吸収性や生体内での安定性等を考慮して適宜選択できる。